

Prevalencia del uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales

Raúl Villegas Silva¹, Dulce María Nieto Domínguez², José Vicente Estrada Flores², Olivia Madrigal Muñiz³.

Prevalence of antibiotic use and their indications in an intensive care unit

Fecha de aceptación: marzo 2008

Resumen

Introducción. A pesar de que contamos con definiciones de sepsis y respuesta inflamatoria sistémica elaboradas por consensos de expertos, el cuadro clínico inicial de una infección en recién nacidos (RN) puede ser inespecífico, ofreciendo datos similares en patologías no necesariamente infecciosas. Sin embargo, ante la duda, es frecuente iniciar el tratamiento con antibióticos. Por lo anterior se hizo una revisión de las indicaciones, prevalencia y tipo de antibióticos utilizados ante un cuadro considerado infeccioso en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Material y métodos. Se realizó un estudio trasversal con la población de RN de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) hospitalizados en el momento del estudio; se revisaron los expedientes clínicos para registrar los datos correspondientes en relación con procesos que ameritaron uso de antibióticos, el motivo de inicio y cambio de los mismos; se hizo correlación de los datos clínicos, de laboratorio y registro de enfermería. Esta revisión se hizo para cada hospital.

Resultados. Se estudió a 73 pacientes de nueve unidades de atención neonatal, y se encontró 73.9% de prevalencia de uso de antimicrobianos y profilácticos en 72.1% de los casos. En los pacientes que recibieron antibióticos sólo de 54% se tomaron cultivos y de éstos, 16% presentaron desarrollo bacteriano. Se describen los motivos de la utilización de antibióticos y de cambio de esquema, se comparan las diferentes unidades estudiadas.

Conclusiones. La prevalencia de uso de antimicrobianos fue mayor de lo esperado, el motivo más frecuente de indicación fue profiláctico, aunque con tiempo de administración de más días de lo recomendado. La toma de cultivos es una práctica poco utilizada en la mayoría de las unidades, por lo que el cambio de antibióticos se guía por conductas individuales y empíricas, sin conocer la prevalencia microbiológica de cada unidad. Es necesario unificar criterios de diagnóstico y manejo de casos con antecedente de RPM o con sospecha de sepsis para evitar el uso de esquemas demasiado amplios o por mayor tiempo del necesario, y disminuir la oportunidad de formación de cepas resistentes.

Palabras clave: recién nacido, sepsis neonatal, agentes antimicrobianos.

Abstract

Empirical antimicrobial treatment is common when clinician suspected newborn sepsis, excessive prescription occurs in neonatal intensive care units (NICU). We analyze the antimicrobial prescriptions in different NICU.

Material and methods. A transversal study was done in nine NICU from 6 General Hospitals. All hospitalized newborns were included.

Results. 73 patients were included, 73.9% received antibiotics, from them 72.1 were prophylactic. In those patients who received antibiotics 54% were cultured and in only 16% cultures were positives.

Conclusion. a high prevalence of antimicrobial prescription was found. The prophylactic use was the principal indication. In a very low frequency cultures were indicated. Is necessary a better microbiologic findings and antimicrobial use.

Key words: Newborn, neonatal sepsis, antimicrobial agents

1. Jefe de la División de Pediatría, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

2. Servicio de Neonatología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

3. Jefe del Servicio de Neonatología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Antecedentes

Por el tipo de pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos neonatales, es frecuente que en las primeras 48 horas de estancia se inicie tratamiento con antibióticos hasta en 75% de los neonatos, de acuerdo con cambios clínicos o de laboratorio que se consideran relacionados con algún proceso infeccioso. Esta situación es influida por la forma inespecífica de presentación de datos de un foco localizado de infección en los recién

nacidos, por lo que es común que se englobe en el término "sepsis". Cabe recordar la definición de sepsis: respuesta inflamatoria sistémica frente a un proceso infeccioso. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es un término adoptado por consenso de expertos, donde se consideran las frecuencias cardíaca y respiratoria, la curva de temperatura corporal y alteraciones en la biometría hemática, la cuales se mencionan en el cuadro 1.

Cuadro 1
Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica¹

Grupo de edad	Frecuencia cardíaca Latidos/minuto		Frecuencia respiratoria	Presión arterial sistólica mmHG	BH: Leucocitos/ mm ³
	Taquicardia	Bradicardia	Respiraciones/ minuto		
0 a 7 días	> 180	< 100	> 50	< 65	> 34,000
8 a 30 días	> 180	< 100	> 40	< 75	< 5,000 > 19,500

SIRS: deben estar alterados al menos dos de los criterios referidos en la tabla, uno de los cuales debe ser temperatura >38.5° o <36°C o alteración en la cuenta de leucocitos; la alteración de la frecuencia cardíaca debe durar al menos 0.5 horas, en ausencia de estímulos vagales o cardiopatía congénita; la alteración respiratoria también incluye la necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o uso de anestesia

En la población pediátrica se considera forzosa la presencia de alteraciones en la temperatura o en la cuenta de leucocitos para la edad¹ y además, al menos uno o más de los criterios que se muestran en el cuadro 1, con lo que se satisfacen los criterios de respuesta inflamatoria sistémica. En la práctica clínica diaria, algunos neonatólogos y pediatras hacen un esfuerzo de abstracción y agregan el término "temprana" o "tardía" al proceso de sepsis mencionado, aceptando que "sepsis temprana" es el evento séptico que se presenta en los primeros tres días de vida, y "sepsis tardía" con presentación posterior a este periodo; ambos con diferente espectro microbiológico y distintas consideraciones de tratamiento y pronóstico.

Según la literatura, la sepsis temprana afecta de 1-2 por 1,000 recién nacidos a término, comparado con hasta 19 por 1,000 prematuros menores de 1,000 g.² La sepsis tardía se presenta con mayor frecuencia en prematuros, con una incidencia de 15-20% en bebés

con peso menor de 1,500 g y hasta en 40% de los que pesan menos de 1,000 g o de menos de 28 semanas de gestación (SDG).³ Nos encontramos entonces en un ámbito clínico donde los datos que se presentan inicialmente no son específicos, siendo posible encontrar en el recién nacido: coloración anormal, distensión abdominal, hipoactividad, dificultad respiratoria, apnea, retardo en rellenado capilar, manifestaciones de sangrado anormal o incluso alteraciones metabólicas como hipo o hiperglucemia. Ésto no facilita identificar un foco infeccioso específico, ya que son datos que también se presentan de manera inicial en otras patologías del recién nacido sin que sea de etiología infecciosa (tales como errores innatos del metabolismo, cardiopatías congénitas, asfixia, policitemia y otras). La diferencia depende de la experiencia clínica y, debido a ello, es común el inicio temprano y empírico del uso de antibióticos, lo cual ocasiona que las UCIN sean un sitio frecuente de emergencia de resistencia antimicrobiana

Cuando un neonato cursa con un proceso séptico se incrementan significativamente sus posibilidades de muerte en comparación con pacientes que no están infectados, alcanzando hasta 18% de muertes en neonatos por sepsis tardía, con diferencias según el germen causal, pues si el aislamiento reporta un germen Gram negativo, el riesgo de muerte se incrementa 36%, comparado con 32% cuando hay crecimiento de hongos.⁴ Tal estadística deja claro que la sepsis es una de las causas más importantes de muerte en recién nacidos, más no la única; sin embargo, ante la duda es habitual el uso prolongado e indiscriminado de antibióticos, y se ha documentado que la frecuencia de su uso es inversamente proporcional al peso al nacer y edad gestacional, dado que el paciente más pequeño tiene más factores de riesgo y a la vez ofrece los datos más inespecíficos. Los antibióticos que se usan con más frecuencia son ampicilina, gentamicina, vancomicina, cefotaxima y tobramicina. El uso de antifúngicos también se relaciona con un menor peso al nacer, entre los que la anfotericina B es el más utilizado (85% de casos), seguido de fluconazol (10%).⁴

La frecuencia de uso de estos medicamentos ha favorecido la prevalencia y resistencia de ciertos gérmenes. Desde 1970 se informó acerca de brotes de infección neonatal por *S. aureus* resistente a penicilinas semisintéticas, como la metilina (MRSA), cuyo aislamiento en hemocultivos se ha incrementado desde 0.9% en 1990 hasta 13% en 2000 en población pediátrica en general, en tanto que en neonatos se reportan tasas de colonización de 5 hasta 50% con tasas de ataque asociadas desde 18 a 81%.⁵

Debido al incremento de infecciones por estafilococos, muchos hospitales comenzaron a usar vancomicina como primera opción empírica de manejo en sepsis tardía y la consecuencia de ello fue el surgimiento de cepas de enterococo resistentes a vancomicina (VRE), con una mortalidad hasta de 100% en neonatos infectados con estas cepas.⁶ Se ha reportado que los dos fenotipos mayores de resistencia a glucopéptido (VanA y VanB) producen precursores que previenen la unión de la vancomicina a la pared celular bacteriana,⁷ este conocimiento orientó la posibilidad de que VRE transmita su resistencia a vancomicina hacia otros organismos Gram positivos, en particular *S. aureus*. Por otro lado, los gérmenes Gram negativos pueden ser responsables de hasta 30% de los episodios de sepsis neonatal temprana y un tercio de los casos de sepsis neonatal tardía.^{8,9} En este rubro, con frecuencia varios miembros de la familia de enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudo-*

monas aeruginosa, *Serratia*, *Enterobacter cloacae*) son resistentes al menos a una clase de antibióticos de uso común en neonatos, incluyendo los β -lactámicos y aminoglucósidos,¹⁰ donde el mecanismo de resistencia implicado es la producción de enzimas que inactivan al antibiótico o alteran su molécula blanco (por ejemplo, β -lactamasas), disminuyen la permeabilidad a antibióticos y el uso de bombas de flujo que remueven el antibiótico desde dentro de la célula.¹¹

Así como se han estudiado las bacterias, también se han investigado factores de riesgo en el recién nacido en relación con el compromiso transitorio de su sistema inmunológico;² y se han descrito factores que irrumpen las barreras naturales durante la hospitalización, como colocación de catéteres, administración de nutrición parenteral total por más de dos semanas, permanencia en UCIN por más de dos semanas,³ días de ventilación mecánica, cirugía, uso de esteroides,¹² desnutrición y presencia de otras patologías como conducto arterioso persistente o displasia broncopulmonar, frecuentes en el neonato y que agravan el cuadro.

En un esfuerzo por ayudar al equipo médico a enfrentar la problemática de la resistencia bacteriana, en 2002 el Centro para el Control de Enfermedades (Center for Disease Control, CDC) elaboró un listado de recomendaciones para prevenir la resistencia antibacteriana, y aunque está dirigida a adultos hospitalizados, bien puede aplicarse al ámbito pediátrico.¹³

Recomendaciones de el CDC para prevenir la resistencia a antibióticos en adultos hospitalizados:

Prevenir infección

1. Vacunación
 2. Retiro oportuno de catéteres
- #### Diagnóstico efectivo y tratamiento de la infección
3. Dirigido al patógeno
 4. Acercarse a los expertos (interconsulta)
- #### Uso racional de antibióticos
5. Control de antibióticos
 6. Uso de datos epidemiológicos locales
 7. Tratar la infección, no la contaminación
 8. Tratar la infección, no la colonización
 9. Saber cuándo decir "no" a la vancomicina
 10. Suspender el tratamiento cuando la infección cedió o es poco probable su existencia
- #### Prevenir transmisiones
11. Aislar el patógeno
 12. Romper la cadena de contagio

Debido a la importancia del problema, la literatura orientada a la disminución de la frecuencia de resistencia en gérmenes también recomienda medidas como: suspender antibióticos pronto (dos a tres días) cuando no hay recuperación microbiológica en cultivos y el estado clínico mejora; restricción para el tipo y momento de la prescripción, educación al cuerpo médico y los pacientes; retroalimentación a los clínicos; rotación de antibióticos;¹⁴ usar esquemas de espectro estrecho siempre que sea posible; insistir en el lavado de manos del personal; procurar tomar cultivos antes del inicio del antibiótico; no considerar que un resultado aislado anormal de laboratorio (por ej. la PCR) equivale a sepsis; no dar tratamiento en casos de colonización; promover el pronto retiro de elementos invasivos (como cánulas y sondas);¹⁵ disminuir el número de muestras (punciones); limitar el uso de esteroides postnatales; evitar uso innecesario de bloqueadores H2 y reducir al mínimo los días de administración de lípidos IV (NPT).¹⁶

También se ha descrito que el uso indiscriminado o excesivo de antibióticos, como en los casos de inicio de esquemas de manera profiláctica, por la realización de procedimientos invasivos (como colocación de catéteres umbilicales, sondas de drenaje torácico o incluso tubo endotraqueal), no sólo no previene la sepsis sino que además: promueve la selección de organismos resistentes;¹⁷ incrementa la incidencia de infecciones fúngicas; favorece la colonización comunitaria con organismos resistentes; implica riesgo de efectos tóxicos o reacciones secundarias con la acumulación de dosis y la posibilidad de resistencia cruzada; además de que incrementa el tiempo de hospitalización sólo para completar los días establecidos de tratamiento antimicrobiano, lo que a su vez ocasiona aumento de los costos en la atención hospitalaria.

Para evaluar el grado de conciencia en el equipo médico en relación con la prescripción de antibióticos deliberada y su implicación con la resistencia bacteriana, Simpson *et al.*¹⁸ realizaron una encuesta que, aunque se dirigió a médicos del primer nivel de atención, refleja aspectos que también pueden presentarse en el ámbito hospitalario, tales como:

- a. Elección de antibióticos de amplio espectro para disminuir la falla terapéutica asociada a la resistencia bacteriana
- b. La resistencia bacteriana no es un problema vigente dentro de su práctica clínica
- c. Dificultad para obtener análisis para muestras de microbiología
- d. "Puede haber consecuencias serias por no

iniciar antibióticos"

- e. Frustración por no contar con retroalimentación del laboratorio de microbiología sobre la resistencia bacteriana en sus comunidades.

De aquí se deriva la importancia de este estudio para revisar el tipo de antibióticos y los casos en que se indican en las unidades de cuidados intensivos neonatales; se cuenta con una revisión de hospitales italianos¹⁹ donde se encontró que hasta 58% de los pacientes no tenían infección activa registrada, y que sólo de 15 a 39% de los esquemas de antibióticos fueron guiados por la recuperación y susceptibilidad microbiológica (comunitaria y nosocomial, respectivamente). Por desgracia este estudio no incluyó sólo población neonatal para tomar como punto de comparación, además de que en nuestro entorno las condiciones de apoyo de laboratorio pueden variar en comparación con los recursos de los italianos. Ante esta situación se consideró importante llevar a cabo este estudio cuyo objetivo fue describir la prevalencia del uso de antibióticos sistémicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales del IMSS, en la zona sur de la ciudad de México, y conocer los datos clínicos y de laboratorio que motivaron a los médicos a iniciar un tratamiento con antimicrobianos sistémicos.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, comparativo que incluyó las Unidades de Cuidados Neonatales en hospitales del IMSS del Distrito Federal: UMAE Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala" (UCIN y UTIN), HGZ 1-A Venados (UCIN), HGZ 2-A Troncoso (UCIN y prematuros), HGZ 32 Villa Coapa (cunero patológico e infeccioso), HGR 1 Carlos McGregor (UCIN), UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI (UCIN) en el periodo del 1° de marzo al 30 de abril de 2008.

Se incluyeron los RN hospitalizados en unidades de cuidados intensivos o intermedios internados en los servicios mencionados. En el día que se realizó la encuesta, se consideraron sólo los esquemas de antibióticos indicados durante la estancia hospitalaria de los pacientes captados.

Se establecieron las siguientes variables de análisis: prevalencia de uso de esquema de antibióticos, cambio de esquema antibiótico, indicación de uso de antimicrobianos y variables demográficas. Se revi-

saron los expedientes clínicos de todos los pacientes que se encontraban hospitalizados en cada unidad de cuidados neonatales, en sólo un día de visita, analizando los antecedentes en cada caso, lo cual se hizo en todas las unidades de atención neonatal. Se anotaron las características de todos los pacientes internados, con registro de datos solicitados en la hoja de recolección, se revisó la hoja de indicaciones y nota médica de evolución además de la hoja de enfermería, para anotar datos como frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, fiebre y falla orgánica; motivos de inicio y cambio de antibióticos; qué antibióticos se usaron de primera línea en cada unidad, dosis de los mismos; finalmente si se colocaron catéteres, sondas y si se usó NPT.

Análisis estadístico: análisis descriptivo. Se calcularon frecuencias, porcentajes y medianas. Este protocolo lo autorizó el Comité Local de Investigación en Salud con el registro número R-2008-3603-21.

Resultados

El total de pacientes analizados fue de 78, se excluyeron cinco casos (dos de la unidad F, dos casos de la unidad G y uno de la unidad B) por no contar con datos completos ya fuera de las hojas de enfermería de los días en que se usaron antibióticos, o de parte del expediente clínico donde faltaron algunas hojas extraviadas. La descripción de este estudio se limita a 73 casos tomados de nueve unidades neonatales. La distribución de pacientes y salas se muestra en el cuadro 2.

Cuadro 2
Pacientes hospitalizados en las unidades encuestadas

Unidad	Número de cunas disponible	Pacientes incluidos	Porcentaje de la muestra
A	6	4	5.4
B	6	4	5.4
C	8	4	5.4
D	4	4	5.4
E	6	5	6.8
F	11	6	8.2
G	12	9	12.3
H	24	18	24.6
I	24	19	26

Análisis general: de los 73 pacientes, 39 fueron femeninos (53.4%), con edad gestacional de 34 semanas como mediana (variación de 25-41), la mediana de edad al momento del estudio fue de 11 días (variación de 1-90). El peso promedio el día de la encuesta fue de 2,110 g, con peso mínimo de 850 y máximo de 4,800 g. Los diagnósticos que motivaron el ingreso a sala de cuidados meonatales se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3
Diagnósticos que motivaron el ingreso a sala de cuidados neonatales

Diagnóstico	Número de casos (porcentaje)
Síndrome de dificultad respiratoria	20 (27.3)
Potencialmente infectado por RPM	12 (16.4)
Asfixia perinatal	8 (10.9)
Neumonía	8 (10.9)
Cardiopatía congénita compleja	6 (8.2)
Sepsis	3 (4.1)
Enterocolitis necrosante	3 (4.1)
Atresia de alguna porción de tubo digestivo	3 (4.1)
Retraso de crecimiento intrauterino	2 (2.7)
Mala adaptación pulmonar	2 (2.7)
Ictericia en estudio	2 (2.7)
Absceso de herida quirúrgica	2 (2.7)
Gastrosquisis/onfalocele	2 (2.7)

La prevalencia total de uso de antimicrobianos fue de 72.4%, con variaciones en cada unidad que se mencionan en el cuadro 4.

Cuadro 4
Frecuencia de uso de antimicrobianos, prevalencia de uso profiláctico y de toma de cultivos con informe de los mismos

Datos (porcentaje)	A n = 4	B n = 4	C n = 4	D n = 4	E n = 5	F n = 6	G n = 9	H n = 18	I n = 19	Total n = 73
Con antibióticos	100	100	25	100	40	33	88	77	89.5	72.4
Infección materna activa	50	0	0	50	50	0	50	28.5	12	26.6
Infección Nosocomial	0	25	100	0	50	0	12.5	43	35	29.5
Indicación profiláctica	100	100	0	100	100	50	87.5	50	65	72.5
Se tomaron cultivos	25	25	100	50	100	0	62.5	43	76.5	53.8
Se reportaron cultivos	100	100	100	0	100	0	80	66	85	70
Crecimiento bacteriano	0	0	0	0	50	0	20	16.5	54	15.6

En casi la mitad de la población que tomó antibióticos se usó un esquema, pero en 20% de los casos se utilizaron tres o más esquemas (hasta 12). El número de días que duró cada uno de estos esquemas fue de uno hasta 16, siendo la unidad B donde se cambió más rápidamente el esquema (después de sólo un día de administración) (cuadro 5). De los pacientes que recibieron antibióticos (n = 53), la indicación del primer esquema fue profiláctica en 40 casos (75.4%), encontrando como justificaciones más frecuentes la profilaxis postquirúrgica, estar “potencialmente

infectado” por RPM desde 3 horas hasta 13 días y la “multiinvasión” por haberse realizado procedimientos en el momento del nacimiento. En varios de estos casos no se encontraron características clínicas o de laboratorio para justificar el manejo, de hecho, de los pacientes en quienes se inició tratamiento ATB sólo 10 casos (17.9%) cursaron con leucocitosis y tres (5.4%) con leucopenia; los datos clínicos que se describen al momento de sospechar infección, y con los que se inició o cambió antibióticos, se detallan en el cuadro 6.

Cuadro 5
Número de esquemas de antibióticos y porcentaje de pacientes en quienes se utilizaron

Esquemas	Frecuencia	Porcentaje
1	27	48.2
2	15	26.8
3	8	14.3
4	2	3.6
5, 6, 10, 12	1 cada uno	5.4

Cuadro 6
Datos clínicos documentados en 53 pacientes en quienes se sospechó infección y se indicaron antimicrobianos

Signo clínico	N = 53 (%)	Signo clínico	N = 53 (%)
Fiebre	16.9	Oliguria	32
Taquicardia	7.5	Piel marmórea	20.7
Taquipnea	88.6	Rellenado capilar lento	15
Acidosis láctica	58.4	Alteración estado alerta	54.7
Hiporreactividad	43.3	Baja saturación de O ₂	49
Uso aminas	32	Hipotensión	18.8
Distensión abdominal	30.1	Ictericia	60.3

Del total de la población (con y sin antibióticos), en 51 casos no se documentó RPM (69.8%) y en 56 casos (76.7%) no se tenían datos que sugirieran infección materna activa al momento del nacimiento, a pesar de lo cual 72.4% de los pacientes se encontraba con uso de antibióticos el día del estudio. En la mayoría de estos 53 pacientes a quienes se estaba administrando antibióticos, los pediatras y neonatólogos que los atendieron etiquetaron el primer evento infeccioso como de origen intrauterino, y sólo en 29.5% de los casos se consideró nosocomial la primera infección.

Otros signos clínicos o paraclínicos que se consideraron en las notas médicas como indicativo de infección sistémica, y que motivaron el inicio o cambio de los esquemas de antimicrobianos, aparecen en el cuadro 7.

También se registró la frecuencia de uso o colocación de catéteres, sonda pleural o NPT, ya que se ha reportado que cuando estos elementos permanecen por tiempo prolongado, pueden facilitar la invasión

microbiana. En el cuadro 8 se muestra el conteo para la muestra en general y para los pacientes con uso de antibióticos englobando todas las unidades. En el cuadro 9 se desglosa este aspecto de manera separada para cada unidad.

Cuadro 7
Datos clínicos o de laboratorio para iniciar o cambiar antibiótico

- a. Cuenta de leucocitos normal pero descendiendo respecto de biometría previa
- b. Informe de PCR positiva aunque sin clínica de datos de respuesta inflamatoria sistémica
- c. Leucopenia y trombocitopenia aunque sin antecedentes de riesgo infeccioso
- d. Riesgo de ECN por antecedente de asfixia perinatal severa
- e. Olor fétido al nacimiento aunque clínicamente sin datos de infección
- f. Secreción purulenta en lavado bronquial sin otros datos de infección
- g. Comportamiento clínico de taquipnea transitoria. Eosinofilia
- h. Clínicamente con buena respuesta pero con variaciones en perímetro abdominal
- i. Prolongación innecesaria de profilaxis

Cuadro 8
Frecuencia de uso de catéteres, sonda pleural y NPT en el total de pacientes y en aquellos con uso de antibióticos

	Población total n = 73 (porcentaje)	Con antibióticos n = 53 (porcentaje)
Catéter percutáneo	23.2	30.1
Catéter umbilical	28.7	32
Venodisección	20.5	26.4
Sello pleural	9.5	13.2
NPT	50.6	67.9

Cuadro 9
Pacientes con uso de antibióticos y con colocación de catéteres, sonda pleural o uso de NPT por cada unidad neonatal estudiada

	A n = 4	B n = 4	C n = 4	D n = 4	E n = 5	F n = 6	G n = 9	H n = 18	I n = 19
Pacientes con antibióticos	4	4	1	4	2	2	8	14	17
Catéter percutáneo (%)	0	50	0	0	100	0	12.5	21.4	47
Catéter umbilical (%)	0	0	0	50	0	50	75	50	5.8
Venodisección (%)	25	0	0	50	0	0	0	0	64.7
Sello pleural (%)	0	0	0	25	0	0	25	0	23.5
NPT (%)	25	75	0	75	100	0	75	50	82.3

Cuadro 10
Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con uso de antibióticos por unidad

	A n = 4	B n = 4	C n = 4	D n = 4	E n = 5	F n = 6	G n = 9	H n = 18	I n = 19
Pacientes con antibióticos	4	4	1	4	2	2	8	14	17
Fiebre	0	1	1	0	1	0	4	0	2
Leucocitosis	1	0	0	2	0	0	0	0	7
Leucopenia	0	0	0	0	0	0	0	2	1
Taquicardia	0	0	0	0	1	0	1	0	2
Taquipnea	4	4	0	4	2	2	8	3	10
Acidosis	0	1	0	4	2	1	7	6	10
Hiporreactividad	2	1	0	3	2	1	2	5	7
Distensión abdominal	3	1	1	2	1	1	0	3	4
Oliguria	0	0	0	1	0	0	3	3	10
Piel marmórea	0	0	0	0	1	0	3	2	5
Rellenado capilar lento	0	0	0	2	0	0	0	1	5
Alteración de estado de alerta	4	2	0	3	2	2	1	10	5
Baja saturación de O ² periférica	0	1	0	2	1	1	7	5	9
Hipotensión	0	0	0	1	0	0	3	1	5
Ictericia	4	3	0	4	2	1	4	9	5
Cursó con RPM	3	1	0	2	1	1	4	5	3

De los pacientes en quienes se usaron antibióticos, sólo a 53.8% se les tomó cultivos, de los cuales en el expediente se encuentra reporte de tales cultivos en 70% y sólo en 15.6% hubo crecimiento o recuperación microbiológica.

Análisis por unidades de cuidados neonatales

En el Anexo 2 se detalla la descripción demográfica de cada unidad encuestada y posteriormente se describen los argumentos y la secuencia de inicio y cambio de antibióticos para los pacientes a quienes se administraron. Las características clínicas y de laboratorio se muestran en la tabla 9, donde se puede comparar los datos del total de hospitales encuestados.

Discusión

El trabajo que realizamos nos permite identificar un alto uso de antimicrobianos (72.4%) en el momento del estudio, mayor a lo reportado en otro trabajo similar¹⁹ relacionado con los motivos de uso, encontramos que en más de 70% de los casos no se documenta infección materna ni antecedente significativo de RPM. Asimismo las manifestaciones iniciales que sugieren un proceso infeccioso en los pacientes del estudio fue inespecífico, sin contar con los datos clínicos sugeridos de respuesta inflamatoria sistémica y sin foco infeccioso, que por definición debería encontrarse en un paciente en quien se sospecha sepsis. Sólo 16.9% de los pacientes presentaron alteración de curva térmica, 7.5% taquicardia y 24.5 % alteraciones de leucocitos. Por otro lado, como dato más frecuentemente encontrado en los pacientes con uso de antimicrobianos, se describe taquipnea hasta en 88.6% de los casos, dato clínico que está considerado en los textos como inespecífico, lo que en muchos casos puede corresponder a problemas de adaptación o respiratorios que no necesariamente son un problema de causa infecciosa.

También llama la atención que, de los pacientes en quienes se usaron antibióticos, sólo en la mitad de los casos (53.8%) se tomaron cultivos antes de iniciar el esquema, y de éstos, la recuperación de microorganismos es muy baja (15.6%), más que lo reportado en la literatura, a pesar de lo cual, los antibióticos continuaron por más de tres días. La pobre recuperación se puede deber a que la población realmente no cursa con infección.

El uso de antibióticos profilácticos fue muy alto, en esta categoría se consideró a los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos en zonas potencialmente contaminadas, como intestino o esófago, que en este estudio fueron 10 casos (13.6% del total). La literatura mundial recomienda la profilaxis quirúrgica²⁰ pero que no se administre por más de 24-48 horas para evitar la selección de cepas resistentes.²¹ También consideramos profiláctico el esquema usado porque se realizaron procedimientos invasivos (colocación de catéteres, intubación), lo que se encontró en 24.6% de la muestra, cuando se ha descrito que el uso rutinario de antibióticos profilácticos en recién nacidos a quienes se colocaron catéteres no se recomienda,^{22,23} debido a que se necesitaría tratar a más de 10 pacientes para evitar sólo un caso de infección de este tipo; incluso se cuenta con guías elaboradas por el CDC en las que no se recomienda el uso de profilaxis antimicrobiana para el uso de catéteres.²⁴ También se consideró como profiláctico el uso en los casos de RPM sin datos de infección en el paciente en el momento de inicio de antimicrobianos, encontrándose así en 16.4% de los pacientes; al respecto habría que enfatizar que se ha descrito que el punto de corte para definir como prolongada una ruptura de membranas es de 18 horas, intervalo con el que se asocia un incremento de riesgo de sepsis neonatal²⁵ y es a partir de este punto, cuando se recomienda administrar antibióticos, a menos que se haya realizado búsqueda de portadoras del estreptococo del grupo B,²⁶ lo cual en nuestro país no es una práctica frecuente pero sí se ha reportado previamente,²⁷ (aunque fue una evaluación retrospectiva).

También cabe mencionar que a algunos pacientes se les administraron antibióticos porque tenían antecedente de tres y hasta siete horas de RPM, y se ha estudiado el riesgo de sepsis para estos intervalos, siendo tan bajo como de 0.3% de cero a seis horas de RPM, riesgo que se incrementa a 0.5% entre 6-12 y 12-18 horas de RPM,²⁸ por lo que el número de niños que se necesitan tratar para obtener beneficio del manejo con antibióticos en estos casos podría ser muy alto, pues muchos de ellos reciben tratamiento en forma innecesaria y con las posibles consecuencias epidemiológicas en bacteriología y selección de cepas multiresistentes^{5,6,7} que han sido ampliamente descritas en las UCIN.

Si consideramos estos tres grupos, fue alta la frecuencia de uso de antibióticos profilácticos: 72.5% de los 53 pacientes que recibieron antibióticos, que aun cuando se tienen como preventivos se continuó por tiempo mayor al establecido para esos fines, por lo que se

podría calificar como una conducta inadecuada, ya que en varias revisiones y guías de práctica clínica se recomienda suspender antibióticos si después de 48-72 horas de administración no hay reporte de crecimiento de cultivos o el paciente con sospecha de riesgo se ha mantenido asintomático.²⁹

En el hospital I se utilizó profilaxis hasta en 65% de los casos, sin embargo, dentro de las normas de esa unidad se encuentra el uso en estos casos, y la duración no debe pasar de 72 horas, lo que estaba en los límites adecuados; en cambio en la unidad D la profilaxis siempre fue por instalación de un catéter o por algún otro procedimiento invasivo, a pesar de que en las revisiones sistemáticas^{22,23} se ha demostrado que no tiene utilidad real el que se usen en exceso los antimicrobianos.

El uso de antibióticos en recién nacidos cuyas madres cursaron con RPM (como se encontró sobre todo en las unidades A y B), en algunos casos con muy escasas horas y sin datos de infección materna ni del producto, se ha discutido ampliamente y no parece justificado el uso profiláctico y menos aun cuando se prolonga como uso terapéutico de una infección sistémica; de hecho las revisiones sugieren que la consideración de usar antibióticos sea en pacientes cuyas madres tuvieron factores de riesgo como fiebre intraparto, RPM prolongada o ser portadora de estreptococo del grupo B, y aun en estos casos se podrían suspender los medicamentos si a las 48-72 horas hay reporte de cultivos sin crecimiento bacteriano.³⁰ La unidad A es una sala donde la atención de pacientes tiene una alta frecuencia de RPM y la necesidad de vigilancia de los mismos obligó a crear un área exclusiva para enfermos con este riesgo, de manera que permanezcan aislados para evitar la diseminación de una posible infección. Sin embargo, solo encontramos una conducta en estos casos, la cual en ocasiones prolonga el tratamiento de forma innecesaria, y ocasiona mayor riesgo epidemiológico; así como mayores posibilidades de crecimiento de cepas multirresistentes.

En relación con el tipo de esquema usado, el más frecuente fue la combinación de amikacina + ampicilina, como se describe en la literatura,³¹ sin embargo, como segundo esquema más frecuente en las unidades investigadas se encontró la combinación de dicloxacilina + cefotaxima, el cual no encontramos justificado en la literatura, es decir, el uso de dos betalactámicos, más bien las combinaciones que se sugieren son de carbapenem o quinolonas como

la ciprofloxacina en caso de sospecha de gérmenes Gram negativos de acuerdo con aislamientos previos en la sala; o bien, usar cefalosporinas de tercera generación pero combinadas con aminoglucósido³² (no con dicloxacilina), si se sabe que hay resistencia a los esquemas mencionados previamente. Un último caso para usar cefalosporinas de tercera generación serían aquellos con infección tardía con participación de SNC no nosocomial;³⁰ en ningún caso de los pacientes estudiados encontramos estas justificaciones de uso en las notas médicas y tampoco en las normas escritas de las unidades que se investigaron. En los casos de tercer o cuarto esquema las posibilidades fueron más heterogéneas, sin justificación anotada. Cabe mencionar que ante la falta de una razón definitiva, los cambios de antimicrobianos no se pudieron justificar en la mayoría de los pacientes, ya que sólo se refirió que "no mejoraban".

En este trabajo no se buscaron las causas de poco uso del laboratorio de bacteriología ni la validación de guías de diagnóstico y tratamiento de cada unidad, solamente se consideró oportuno una observación al respecto. Sólo en la Unidad I se refiere estudio de frecuencia de aislamiento y estudios de años previos de sensibilidad, aunque no recientes.

Con esta encuesta no se pretende enjuiciar el grado de conocimiento del médico que prescribe, tampoco está orientada a evaluar lo adecuado del fármaco en cuanto a dosis o vía de administración, más bien describir los elementos tanto clínicos como de laboratorio que el médico documenta en el expediente y que utiliza como base para iniciar o cambiar antibióticos. Con estos datos se espera que cada unidad realice lo que considere pertinente con todos los médicos adscritos (neonatólogos y pediatras) acerca de los criterios para iniciar o cambiar antibióticos, disminuir la frecuencia de decisiones personales y poco sustentadas de "posible infección" y "riesgo de infección" con intención de disminuir el uso indiscriminado de antibióticos o prolongarlos sin razón. Es lógico suponer que si el inicio de antimicrobianos tiene un acuerdo en los grupos de médicos tratantes, según la experiencia de todos y relacionado con los recursos paraclínicos de la unidad, así como tratando de apoyarlo en lo que está descrito en la literatura médica, será más factible modificar el esquema de antibióticos de manera que pueda ser cuantificable en una evaluación posterior, lo que disminuirá el número de pacientes tratados sin justificación, así como la resistencia bacteriana.

Bibliografía

1. Goldstein, B, B Giroir, A Randolph *et al.*, « International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics », *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6: 2-8.
2. Orfali, J, "Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas", *Rev. Ped. Elec.* 2004; 1: 25-31.
3. Hudome, S y M Fisher, "Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit", *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001; 14: 303-307.
4. Stoll, B, N Hansen, A Fanaroff, L Wright *et al.*, "Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network", *Pediatrics.* 2002; 110: 285-291.
5. Huang, Y, Y Choy, L Su *et al.*, "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units", *Pediatrics.* 2006; 118: 469-474.
6. McNeeley, D, F Saint-Louis y G Noel, "Neonatal enterococcal bacteremia: an increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15: 800-805.
7. Zirakzadeh, A y R Patel, "Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection and treatment", *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 529-536.
8. Bizzarro, M, C Raskind, R Baltimore *et al.*, "Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003", *Pediatrics.* 2005; 116: 595-602.
9. Stoll, B, N Hansen, R Higgins *et al.*, "Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 635-639.
10. Waterer, G y R Wunderink, "Increasing threat of Gram-negative bacteria", *Crit. Care Med.* 2001; 29: N75-N81, supl.
11. Bizzarro, M y P Gallagher, "Antibiotic-Resistant organisms in the Neonatal Intensive Care Unit", *Semin. Perinatol.* 2007; 31: 26-32.
12. Mahieu, L, A de Muynck, J de Dooy, S Laroche y K Acker, "Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score)", *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2026-2033.
13. Cosgrove, S, A Patel, X Song *et al.*, "Impact of different methods of feedback to clinicians after post prescription antimicrobial review based on the Centers for Disease Control and prevention's 12 steps to prevent antimicrobial resistance among hospitalized adults", *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2007; 28 :641-646.
14. Patel, S, E Larson, C Kubin y L Saiman, "A Review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations", *Ped. Infect. Dis. J.* 2007; 6: 531-537.
15. Isaacs, D, "Unnatural selection: redUCINg antibiotic resistance in neonatal units", *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 2006; 91: F72-F74.
16. Kilbride, H, R Powers, D Wirtschafter, M Sheehan *et al.*, "Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia", *Pediatrics.* 2003; 111: E504-E518.
17. Isaacs, D, "Rationing antibiotic use in neonatal units", *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 2000; 82:F1-F2.
18. Simpson, S, F Wood y C Butler, "General practitioners' perceptions of antimicrobial resistance: a qualitative study", *J Antimicrob. Chemother.* 2007; 59: 292-296.
19. Porretta, A, L Giuliani, F Vegni, M Larosa *et al.*, "Prevalence and patterns of antibiotic prescribing in Italian hospitals", *Infection.* 2003; 31 (supl. 2): 16-21.
20. Classen, D, S Evans, S Pestotnik *et al.*, "The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection", *NEJM.* 1992; 326: 281-286.
21. Shepard, A, "Infections", en D Nakayama, C Bose, N Chescheir y R Valley (eds.), *Critical care of the surgical newborn*, 1ª ed., Library of Congress, Washington, D C, 1997, 75-76.
22. Inglis, GDT y MW Davies, "Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical catheters. Cochrane database of systematic reviews", 2005, Issue 4, art. N° CD005251.
23. Jardine, LA, GDT Inglis y MW Davies, "Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters", Cochrane database of systematic reviews, 2008, Issue 1, art N° CD006179.
24. O'Grady, N, M Alexander, E Dellinger, J Gerberding, S Heard, D Maki *et al.*, "Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections", *Pediatrics.* 2002; 110: E51.
25. Oddie, S y N Embleton, "Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal infection in London: case-control study", *BMJ.* 2002; 325: 308.
26. Schrag, S, R Gorwitz, K Fultz-Butts y A Schuchat, "Prevention of perinatal group B streptococcal disease", revised guidelines from CDC, MMWR Recomm. Rep. 2002; 51 (RR-11): 1-22.
27. Palacios, G, R Caltenco, J Torres, R Tapia, O Muñoz y F Solórzano, "Exposición a estreptococo del grupo B en mujeres mexicanas en edad reproductiva", *Salud Pública Mex.* 2002; 44: 50-56.
28. Herbst, A y K Källen, "Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates", *Obstet. Gynecol.* 2007; 110: 612-618.
29. McGuire, W, L Clerihew y P Fowlie, "Infection in the preterm infant", *BMJ.* 2004; 329: 1277-1280.
30. Ungerer, R, O Lincetto, W McGuire, H Saloojee y A Gulmezoglu, "Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection", Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004, Issue 4, art N° CD003957.
31. Corrales, C, I García, C López, G Machado, E Mendoza, A Navas *et al.*, Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana. Ministerio de Salud Nicaragua 2006.
32. Kah-Kee, T, N Nachal, S Min-Hong, W Jazilah, S Zulkifli *et al.*, *Rational antibiotic utilization in selected pediatric conditions*, Malasia, Ministry of Health, 2004.